

Scientific American

<http://www.sciam.com>

"New Hope for Defeating Rotavirus". Scientific American, Roger I. Glass, MD, PhD, April 2006.

口タウイルスから子どもを守れ

口タウイルスといわれてもひんとこない人が多いだろうが
このウイルスは世界中の子どもに重い下痢を引き起こし、毎年60万人の命を奪う
30年がかりの研究の結果、ようやく予防ワクチンの市販にこぎつけた

R. I. グラース（米国立衛生研究所）

殺人ウイルスと聞いて思い浮かぶのは、アフリカのエボラウイルス、アジアのSARS、米国ならハンタウイルスあたりだろうか。ところが、こうした悪名高いウイルスよりも「口タウイルス」のほうがはるかに多くの命を奪っている。口タウイルスの名前は一般にはそれほど知られていないが、米国や日本でも新生児から幼児期の子どものほとんどがこのウイルスに感染する。症状は下痢と嘔吐（おうと）だ。

下痢は重症になる場合が多く、治療せずに放置すると、脱水症状を起こして死に至ることもある。世界中で、口タウイルスは毎年約60万人の子どもの命を奪っている。5歳未満の死因のうち、約5%はこのウイルスが原因だ。米国では口タウイルスによって子どもが死ぬことはめったにないが、毎年数百万人が感染し、少なくとも7万人が入院して治療を受けている（日本でも感染者の割合や入院が必要となる割合はほぼ同じと推測されている。64ページの図みを参照）。

だが、ようやくこの殺人ウイルスの魔手を逃れる手立てが見つかった。口タウイルスが病原体として確認されてから約30年が経過した今年1月、新しい2つの口タウイルスワクチンが大規模な臨床試験で成功を収めたと発表された。口タウイルスワクチン開発の道は、想像以上に困難で糾余曲折があり、挫折や驚きの連続だった。今日、

世界保健機関（WHO）と「ワクチンと予防接種のための世界同盟」はどちらも、口タウイルスワクチンを最優先事項と考えている。ワクチンを本当に必要とする幼い子どもたちに、予防接種を普及させたい。その実現に向かって、最後の戦いの幕が切って落とされた。

病原体を突き止める

口タウイルスがヒトに下痢症をもたらす病原体であることが突き止められたのは1973年のことだ。口タウイルスを発見したのはオーストラリアのメルボルンにある王立小児病院で消化器疾患の研究をしていた微生物学者、ビショップ（Ruth Bishop）だった。当時、子どもの下痢症は研究者たちを悩ませていた。下痢症はよく見られる病気だが、ときどき重症になることがある。それなのに原因となる病原体や毒物が突き止められることはめったになかった。

手がかりを求めて、彼女たちのチームは急性の下痢症にかかった子どもの十二指腸や小腸から生検で採取した組織を電子顕微鏡で調べた。ビショップたちはその写真を見て驚愕した。腸の内壁を覆っている上皮細胞の中に車輪形のウイルスが一面に広がっていたのだ（ロタ（rota）はラテン語で車輪の意味）。

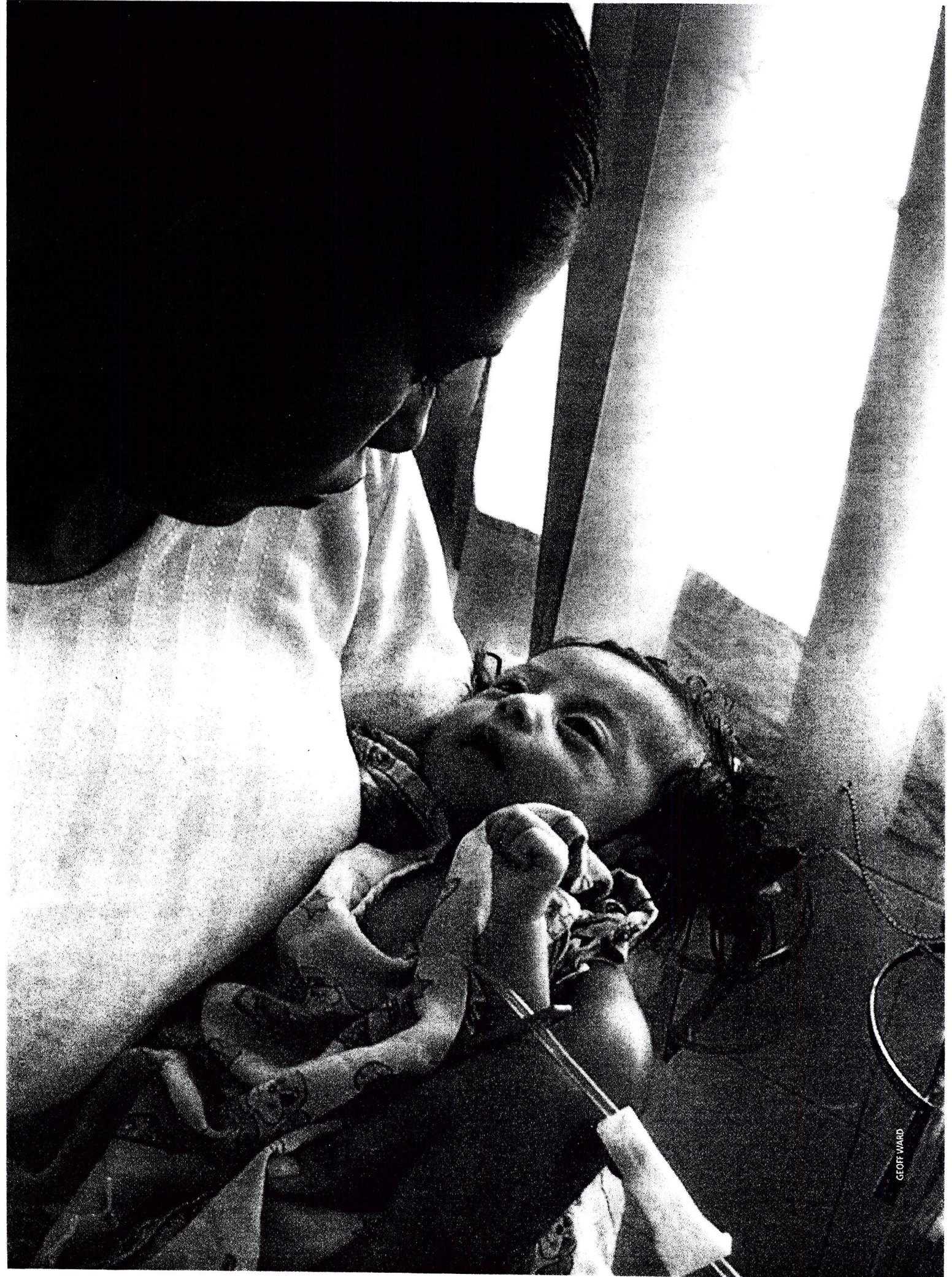
私が口タウイルスとかかわるようになったのは、バングラデシュの国際下

痢症疾患研究センターで働くことが決まり、妻とともにその地に移り住んだ1979年のことだ。若く理想に燃えていた私たちは、重い下痢症が子どものおもな死因となるこの国で、子どもたちの命を救うという夢に胸を膨らませた。首都ダッカにあるセンターの病院には、毎年、得体の知れない“おなかにくる風邪”でたくさんの子どもたちが入院していたが、患者数が多すぎて廊下や野外のテントで治療をしなければならないこともあった。

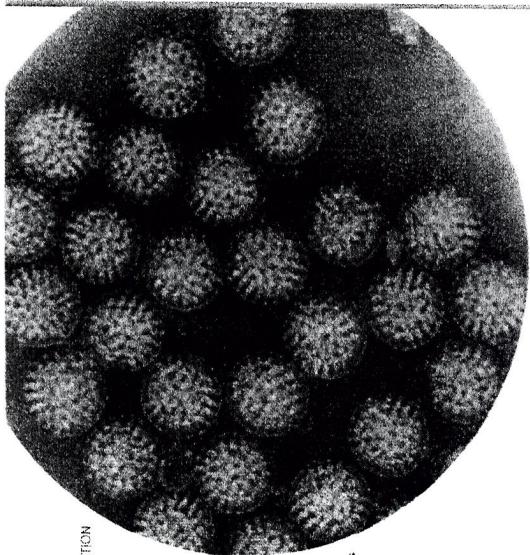
当時、下痢症の原因是細菌だと私たちは考えていた。コレラ菌やサルモネラ、赤痢菌に大腸菌など、下痢を起こす細菌が多い。ところが、たくさんの子どもを苦しめていた犯人がウイルスであることを知って驚いた。口タウイルスについては、ほとんど知識をもっていなかった。簡単な検査で調べたところ、下痢症で私たちの病院に入院する5歳未満の子どもの25～40%が、ロタウイルス下痢症であるとわかった。

世界各地から寄せられた研究結果もほぼ同様だった。さらに、口タウイルスがただ広範囲に蔓延しているだけでなく、貧しい国々ではおもな死亡原因

いちばん弱い者が犠牲に 口タウイルスによるひどい下痢症になっても、水分や塩分を補給すれば命は救われる。しかし、貧しい国々では、医療を受けられる子どもは限られており、多くの子どもたちがウイルスの犠牲になっている。



GEOFF WARD



CHARLES D. MCKEE / US DEPARTMENT OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION

になっていることも明らかになった。こうしたデータによって、1985年ころには、米国科学アカデミー医学機構はロタウイルス感染症を途上国でワクチンが緊急に必要とされる疾患リストの最上位に置かざるを得なくなったとはいっても、ロタウイルスが先進国でも多く見られ、医療費のかさむ病気を起こしているという事実を知る人は一般にはほとんどいなかった。

私は1986年に米疾病対策センター(CDC)に戻ったが、そのころの米国では、ロタウイルス下痢症がどこでどのくらい起こっているのか驚くほどわずかしかわかつていなかった。ロタウイルス感染症と診断される症例はめったになく、実際、『国際疾病分類』に掲載すらされていなかった。バングラデシュでロタウイルスの威力を見てき

車輪型のロタウイルス 電子顕微鏡で観察するとロタウイルス粒子は車輪のように見える(ロタとはラテン語で「車輪」の意味)。この写真は非常に高倍率にした上で着色してある。

た私は仲間とともに、米国でどの程度の人がロタウイルスに感染しているのかを調べようと考えた。

しかし、めったに診断されない病気がどの程度患者に負担を与えていているかをどうやって評価したらいいのだろう? カルテを見ても「ロタウイルス感染」を入院の原因とした記載はない。ロタウイルスによる患者を診ているのは通常は小児科医だが、その小児科医の大半は原因がロタウイルスだと気づいていないのだ。

同僚のホー(Mei-Shang Ho)は、米国での子どもの入院データを調べることから始めた。子どもが下痢で入院するのはありふれたことで、5歳未満では入院理由の12%を占めていた。そして大部分の症例では「病因不明」と記されていた。さらに研究を進めた結果、診断のつかない症例のかなりの割合が、ロタウイルスによるものであることが明らかになった。また、米国ではロタウイルス感染に、興味深い3つの傾向が見られることがわかった。

まず、ロタウイルス下痢症の発生には季節性があり、12月から3月まで

がピークになる。第2に、入院した子どもの大半は5歳未満だ。そして3番目に、季節に関係なく、幼児に見られる重症の下痢症例の大部分はロタウイルスが原因となっている。

世界中で見られる子どもの下痢の原因ではロタウイルスが抜きん出てトップであり、生後3ヶ月から5歳に達するまでにほぼすべての子どもがロタウイルスに感染するという疫学的事実が現在ではよく知られている。汚染された食物や水を介して広がる細菌の場合は貧しい地域に患者がかたることが多いが、ロタウイルスには地理的境界はないようだ。実際、この病原体は広くどこにでも見られ、米国人もバングラデシュの人々と同じ感染リスクにさらされている。風邪のウイルスと同じように簡単に広がるのだ。そして風邪ウイルスがそうであるように、衛生状態を改善したり、飲料水をきれいにしても、感染防止にはあまり役立たない。

分子レベルの研究や臨床試験で、その感染力の強さは証明ずみだ。わずか10個のウイルス粒子が体に入っただけで、幼児は下痢症を起こすことがある。ウイルスがたくさん含まれる液がたった1滴、赤ん坊の親指やおもちゃにつくだけでいい。それが口に入れば、ウイルスは小腸の内面を覆っている上皮細胞にたどりつき、ものすごいスピードで増殖を始める。24時間以内に10個のウイルスは数百万個にも増え、ウイルスのタンパク質や毒素、新たに増えたウイルス粒子によって上皮細胞はいっぱいになり、死滅してしまう。まもなく上皮ははがれ落ち、大量の体液や電解質が激しい下痢となって体外に排出される。その脱水症状を治療せずに放置すれば、子どもの体から10%もの水分が失われ、ほんの1日か2日の間にショック状態に陥ることもある。

幸いにも、最初の感染から回復でき

ロタウイルスに勝つ

- 世界中のほとんどの子どもは、少なくとも1回はロタウイルスに感染する。それなのに、ロタウイルス下痢症はあまり知られていない。医療関係者ですら、しばしば“おなかにくる風邪”として片づけてしまう。
- だが、ロタウイルス感染は、幼児にとっては非常に恐ろしい。毎年、米国で数万人が入院し、貧しい国々では60万人もの命が奪われている。
- 約30年前にウイルスが発見されて以来、このウイルスの多くの秘密が解明されてきた。子どもを救う有効な予防手段はワクチンしかないことがわかつてきた。
- 今日、さまざまな混乱や失敗を経て、ワクチン開発レースによくやくゴールが見えてきた。現在、数種類のロタウイルスワクチンの安全性と有効性が証明されている。

れば後遺症に苦しむことはない。また、再度ロタウイルスによる重い下痢症を経験することもめったにない。免疫を持つようになるからだ。つまり、免疫系は最初の感染で、ロタウイルスを認識できるようになり、次にウイルスが侵入したときには抑え込めるようになる。しかし、多数の子どもが最初の感染で激しい下痢に苦しみ、命を落とすことがある。子どもに免疫をつけるワクチンを作ることが、多くの命を救うための最良の手段と考えられる。

ワクチン開発の研究が始まる

ワクチンは、感染症に対抗するために人類が使う強力な武器で、最も効果

的な公衆衛生対策でもある。ワクチンは病原体そのものや病原体のタンパク質から作られる。予防接種を受けた人の免疫系は、その病原体に攻撃をしかけられていると思い込み、実際には生物学的に無害なワクチンに対して抗体を作り始める。そして、本物の病原体が侵入したときには、準備万全の態勢で待ち構えていた免疫系がすばやく抗体を作り出し、病原体を不活性化してしまう。

20年前、いくつかの製薬会社がロタウイルスのワクチン開発に関心を持った。感染者は多く、世界中に広がっているため、市場は大きく、ワクチン開発に高いコストがかかってもそれに

見合う収益が期待できると思われたからだ。それにロタウイルスワクチンの配給も簡単だろうと予想された。といふのも、WHOやユニセフが後援する小児予防接種計画では今や世界の子どもの約80%に定期接種すべきワクチンを配給しているのだから、このような計画に間違いなく加えられるはずのロタウイルスワクチンであれば、どんな遠いところに住む子どもたちにも接種の手が届くだろう。

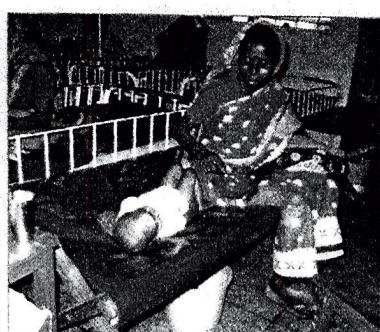
ワクチン開発にあたっては、さまざまな手法が検討された。生きたウイルスを使う生ワクチンにするのか、それとも不活性化したウイルスを使うか。ヒトのロタウイルスを使うか、動物のロ

ロタウイルス感染の犠牲者は途上国にかたよる

● = 推定死亡数1000人

世界中のたいていの子どもがロタウイルスに感染するが、命を落とす犠牲者は、医療や水分補給処置を受けにくい途上国の地域に住む子どもたちがほとんどだ。地図は2003年における5歳未満の幼児の推定死者数を示したもので、特に犠牲者が多いのは10カ国だ。

バングラデシュは、死亡者の総数だけを見ると下位のほうだが、1人の子どもがロタウイルス下痢症で死亡するリスクは一番高い。農村地帯の住人は、助けを求めるために、長い道のりを旅しなければならず、交通手段もあまり発達していない(写真左)。ダッカの病院にたどりつくと、下痢の激しい赤ちゃんは特殊なベッドに寝かされる。このベッドは穴が開いていて、水のように流れ出る便を下のバケツで直接受け止める仕組みになっている。写真右は、こうしたベッドに寝かされた我が子に母親が、水分と塩分が補える経口補水塩を与えるところ。



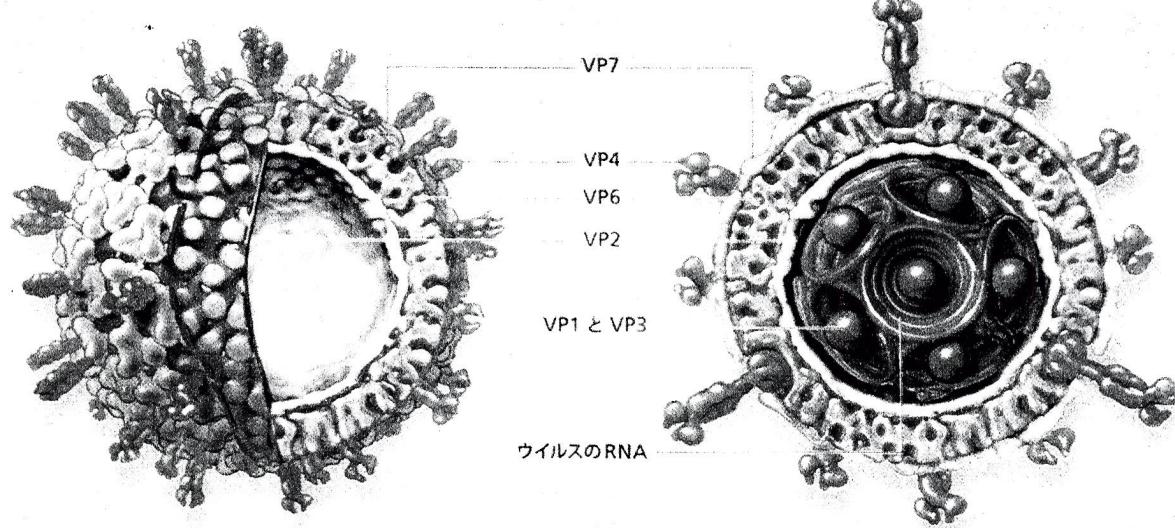
ロタウイルスの構造

ロタウイルスはタンパク質でできた3層の殻からなり、その中にゲノムが収まっている（外側を一部切り取った下の模型図を参照）。ウイルス粒子を構成するタンパク質をVPといい、種類ごとに番号がついている。

VP7（オレンジ）が最外層を形成し、そこにトゲ状のVP4（ピンク）がささっている。この2つのタンパク質VP7とVP4は免疫反応を引き起こすので、ワクチン開発でも特に重要視されている。VP4は宿主の腸管に存在する酵素の働きで、VP5とVP8

（図には示していない）に切断されて、ウイルスが細胞へと侵入するときに働く。VP6（紫）は殻の真ん中の層を構成するタンパク質で、遺伝子の転写に必要とされる。転写は、ウイルスタンパク質の合成に不可欠なプロセスだ。VP2（黄色）は最も内側の層を作り、VP1とVP3（赤）はウイルス遺伝子の複製に関与する酵素だ。

ゲノムは11個の2本鎖RNA（緑）からなり、コイル状に巻かれて殻の中にぴっちり詰め込まれている。11個のRNA鎖は、VPのほかに、ウイルスが細胞内に侵入してから作られるNSP4という毒素など、非構造タンパク質（NSP）をコードしている。



タウイルスを使うか。ウイルス全体を使うか、ウイルスタンパク質の一部を使うか、などなどだ。結局、ロタウイルスワクチンの研究者は、経口ポリオワクチンの開発者セービン（Albert Sabin）にならった。

生ワクチンは弱毒化したウイルスを使う。どうにか自己複製できるが、その威力は弱められていて病気を引き起こすほどではないウイルスだ。セービンは、免疫によって獲得される防衛力を最もよく引き出すのは生ワクチンだと信じていた。さらに、ロタウイルスの場合、経口ワクチンにするほうが、一番効いてほしい場所、つまり消化管で免疫反応を引き起こしやすいだろうと考えられた。そこで注射を使わずに口から投与する弱毒化した生ワクチ

ンに、開発の焦点が絞られた。

1983年、最初のロタウイルスワクチンの臨床試験の準備が整った。ベルギーのリクサンサールのスミスクラインRIT（現グラクソ・スミスクライン・バイオロジカルズ）のアンドレ（Francis Andre）、フィンランドのタンペレ大学の小児科医ヴェシカリ（Timo Vesikari）はウシで見つかったロタウイルス株から作ったワクチンを準備し、臨床試験をした。ウシのロタウイルスを選んだのは、培養でよく繁殖し、ヒトでは自然に弱毒化されると考えられていたからだ。

フィンランドで行われた最初の臨床試験はどこから見ても画期的な成功といえた。このワクチンを投与された子どもが重症のロタウイルス感染症にな

る可能性は88%も減少した。これは経口生ワクチンで免疫ができるという証拠だった。そのうえ、心配された副作用もなかった。結果に満足したスミスクラインRITは他の国でも臨床試験を始め、1980年代後半までには、ロタウイルスによる犠牲者がなくなるのもう遠くはないと思えるようになった。

しかし、その後アフリカとペルーで行われた試験では、明確な効果が得られず、期待外れの結果に終わった。もともと健康状態が悪かったり、別の感染症を治していくなったり、栄養不足になっていることが、ワクチンに対する子どもの免疫応答に影響を及ぼすことは知られている。しかし、このワクチンがうまく働かない確実な理由はつ

かめず、スミスクラインRITはロタウイルスワクチン開発計画を中断した。

新規蒔き直しを図る

米国立衛生研究所(NIH)とフィラデルフィアにあるウィスター研究所は、RITワクチンの失敗の原因を突き止めようとした。おそらくは、ウシのウイルス株では弱められすぎてしまうため複製がうまくいかず、十分な免疫応答を引き出すことができなかったのだろう。そこで彼らは新しい製法を探し始めた。たとえば、NIHのキャピキアン(Albert Kapikian)は、アカゲザルのウイルス株を見つけ、ウィスター研究所のクラーク(Fred Clark)

とプロトキン(Stanley Plotkin)はもっと活発に複製しそうなウシの株を見つけた。それらの株を使って臨床試験用のワクチンを作ったが、成功とも失敗ともいえる結果が出た。もう一度その技術について考慮し直すのに数年を要した。

そのころ、ウイルスの分子構造の解明が進んでいた。ロタウイルスの断面は車輪のように見えるが、実際には3層からなる球形構造をしていて、内部に11個の2本鎖RNAが収まっている。各RNA鎖はそれぞれ1個のタンパク質の遺伝子となっている。ウイルスが作るタンパク質は2種類に分けることができる。1つはウイルス粒子を形づ

くる構造タンパク質で、もう1つは感染細胞内で作られるがウイルス粒子には取り込まれない非構造タンパク質だ。構造タンパク質はVPと略され、それぞれVP1, VP2というふうに番号がつけられている。一方、ウイルス粒子を作らないほうのタンパク質はNSPと略され、これはウイルスの複製や宿主の腸機能を乱すことに関係している。

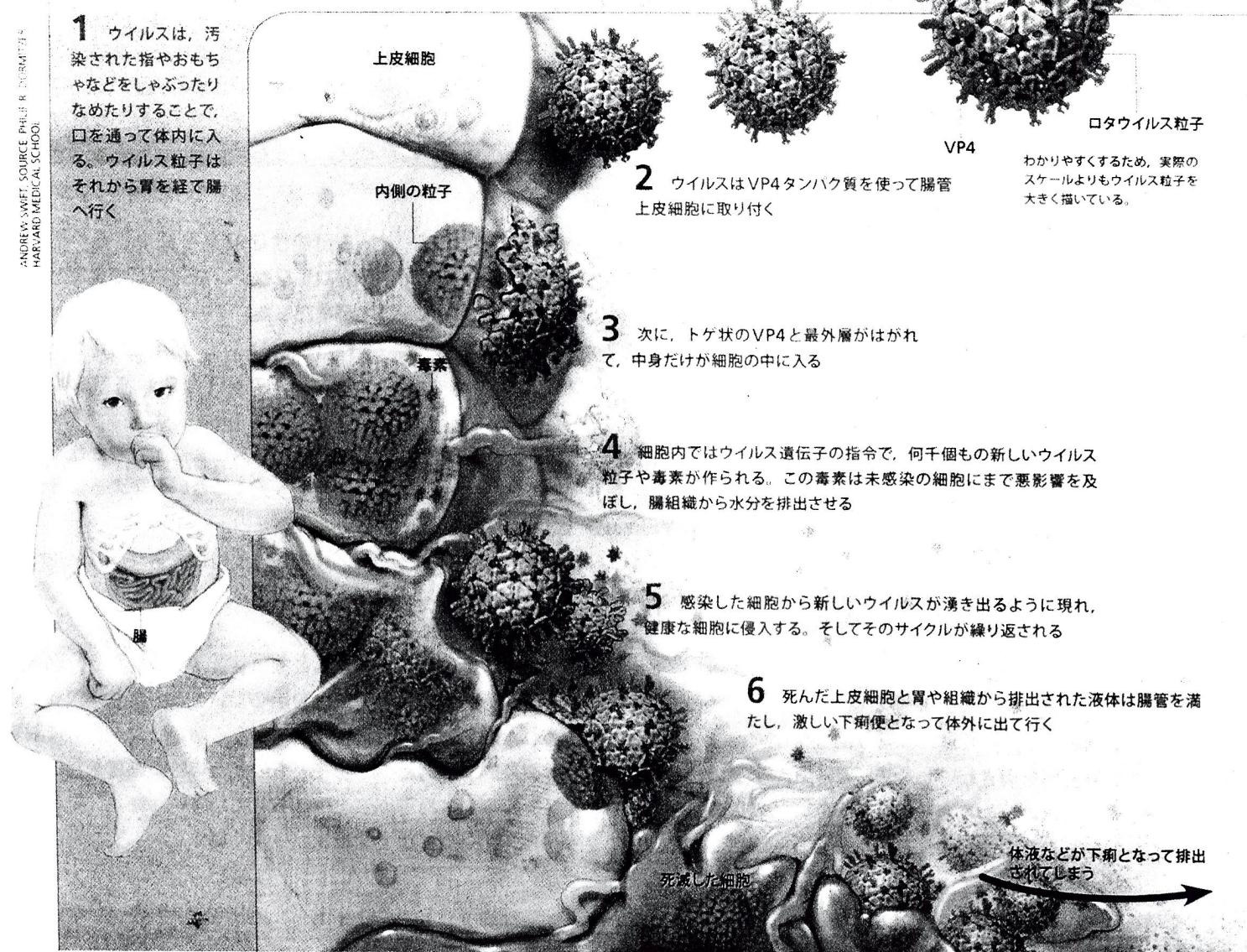
ワクチン開発では、免疫応答を引き出す際に重要な役目をする殻の最外層に関心が集まってきた。ごつごつした表面を形づくっているのはVP7。VP4は“車輪”から外にとび出している突起部分だ。ロタウイルスに最も豊富に含まれるタンパク質VP6は、

口から腸に入って攻撃開始

ロタウイルスは非常に感染力が強く、空気を介して、あるいはウイルスが付着している物に触ることで体内に入る。

- 1 ウィルスは、汚染された指やおもちゃなどをしゃぶったりなめたりすることで、口を通って体内に入る。ウイルス粒子はそれから胃を経て腸へ行く

ANDREW SWIFT SOURCE PHILIP R. CONNELL/MS HARVARD MEDICAL SCHOOL



- 2 ウィルスはVP4タンパク質を使って腸管上皮細胞に取り付く

- 3 次に、トゲ状のVP4と最外層がはがれて、中身だけが細胞の中に入る

- 4 細胞内ではウイルス遺伝子の指令で、何千個もの新しいウイルス粒子や毒素が作られる。この毒素は未感染の細胞にまで悪影響を及ぼし、腸組織から水分を排出させる

- 5 感染した細胞から新しいウイルスが湧き出るように現れ、健康な細胞に侵入する。そしてそのサイクルが繰り返される

- 6 死んだ上皮細胞と胃や組織から排出された液体は腸管を満たし、激しい下痢便となって体外に出て行く

死滅した細胞

体液などが下痢となって排出されてしまう

VP7の内側にあり、感染した細胞内でのウイルスタンパク質の生産に関与している。構造タンパク質ではないNSP4は、ひどい下痢を引き起こす毒素だ（60ページの図を参照）。

ウイルスのタンパク質にはいくつかの変異体があり、ウイルス株が異なるとタンパク質の組み合わせも異なる。同じ細胞に異なるウイルス株が感染すると、スロットマシーンでランダムに数字がそろうように異なる遺伝子の組

み合わせができる、新しいウイルス株が生まれることもある。こうした新株は常に生まれ続けているが、ほとんどの突然変異がそうであるように、生き残るのに有利な性質をウイルスにもたらすことはまれだ。結果として、今までのところVP7とVP4の変異体の組み合わせに基づき42種類のロタウイルスが確認されているが、世界中のロタウイルス感染症の90%以上が、たった4種類か5種類の株によって引き起

こされている。

遺伝子を再構成するというロタウイルスがもともと持っている能力を利用して、キャビキアンとNIHの同僚グリーンバーグ（Harry Greenberg）は、実験室でウイルス遺伝子の組み合わせを変え、ワクチンとしては役立つがヒトに対する毒性がない株を作った。

つまり、ヒトへの毒性を弱めるため、アカゲサルのロタウイルスから10個の遺伝子をとり、残る1つの遺伝子をヒトのウイルスによく見られる3タイプのVP7遺伝子で置き換えた3種類の組み換えウイルスを作った。VP7のよくあるタイプにはもう1つが知られているが、これはサルのウイルスと共に通なので4種類目のウイルス株はサルのロタウイルスそのものを使う。この4種類を一緒にして、4価（4つのVP7タイプの）混合ワクチンとした。これで、よく流行している4種類のウイルス株を予防できると考えたのだ。

1991年に米食品医薬品局（FDA）は、ワイスエアストという製薬会社（後にワイス・ファーマスティカルズに社名変更）に、「ロタシールド（ロタウイルスの盾）」と名づけられたこのワクチンの臨床試験の許可を与えた。その後5年をかけて、米国とフィンランドとベネズエラで大規模な臨床試験が行われ、ロタシールドの安全性、体を防御する免疫応答誘発能力、そして有効性が持続することが確認された。

成功から一転して……

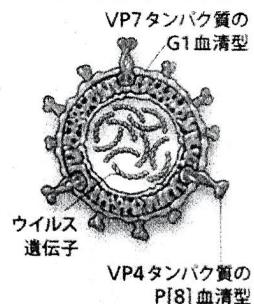
1998年、ロタシールドはFDAに認可され、さらに、米疾病対策センター（CDC）の予防接種実施のための諮問委員会や米国小児科学会から、米国すべての子どもに行う定期の予防接種として推奨された。その後9ヶ月間にわたり、60万人を超える子どもが接種を受け、ロタシールドの投与が推定で120万回行われた。

期待のワクチン

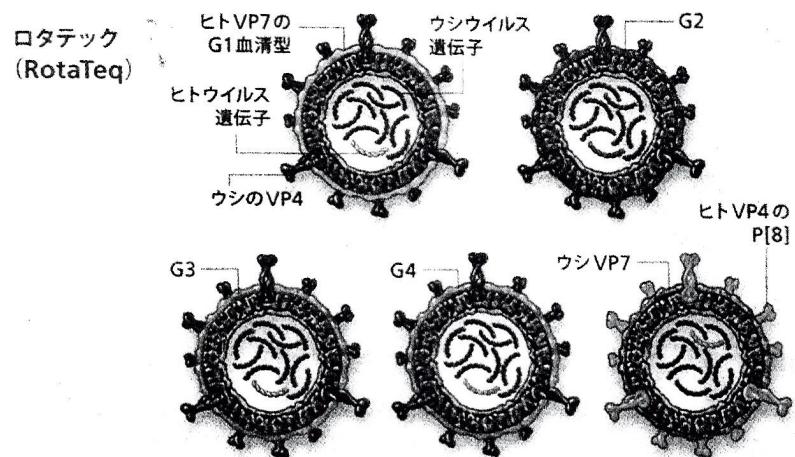
2種類のロタウイルスワクチンの効果が、最近の大規模な臨床試験で証明された。下はその2つのワクチンを図解したもの。

ロタリックス（Rotarix）

グラクソ・スミスクラインのロタリックスは、ヒトに感染するロタウイルスの1株をもとにしており、多数の株を予防できる。このワクチンには、VP7とVP4の血清型（抗原性の違いによるタイプ）の一番多い組み合わせであるG1とP[8]が含まれる。このウイルスが完全に機能したら病気を引き起こす可能性があるので、標準的な細胞培養法で弱毒化し、症状が出ないようにしてある。それでもこのワクチンは免疫反応を誘発するには十分な増殖力を持つ。



ロタテック（RotaTeq）



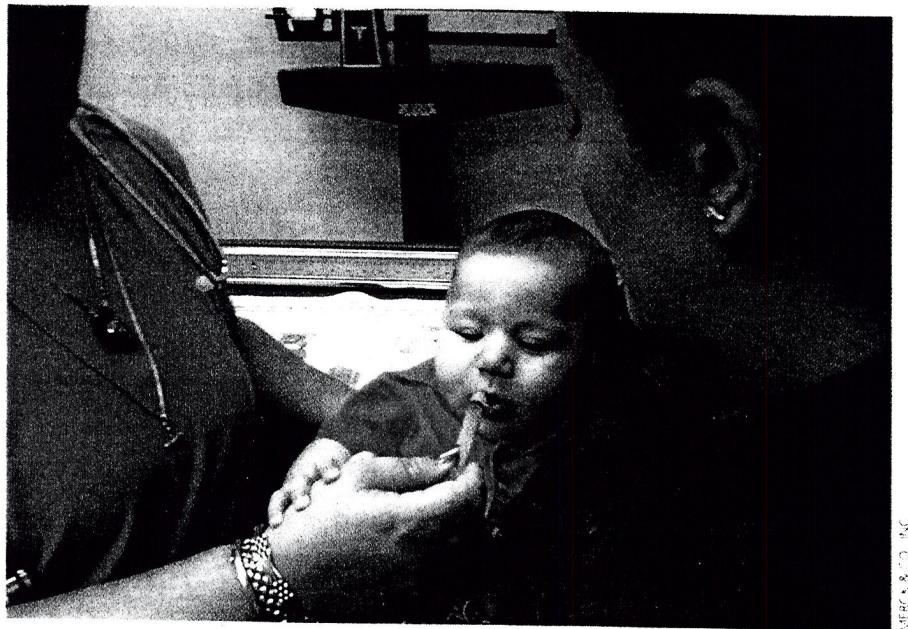
メルクが作ったロタテックには、遺伝的に異なる5種類の遺伝子分節組み換え体ウイルスが含まれる。これらの組み換え体は、10本のウシのロタウイルス遺伝子分節（緑）と1本のヒトのロタウイルス遺伝子分節（他の色）から作られている。したがって、ウイルス粒子の主体はウシロタウイルスだが、表面はヒトロタウイルス由来の1種類のタンパク質で覆われている。組み換え体ウイルスのうちの4つは、ヒトのVP7血清型（G1, G2, G3, G4のいずれか）の遺伝子分節を持っていて、残りの1つは、ヒトウイルスのトゲ状VP4の血清型P[8]を作る遺伝子分節を持つ。こうして5種類のウイルスを含むワクチン（5価ワクチン）ができあがった。このワクチンは最もよく見られる4種類の血清型のヒトロタウイルスを防ぐことができるが、ウシロタウイルスに由来する遺伝子分節が非常に多く含まれているので、ヒトで疾患を引き起こすことはない。

関係者は成功を確信していた。しかし、途上国の栄養不足の子どもたちを対象にワクチンの効果を試験する仕事がまだ残っていた。ポリオやコレラなどでは、経口生ワクチンの効果は栄養不足の子どもではそうでない子どもに比べて低いことがわかっていた。また、1回分あたりの価格はほとんどの途上国にとってまだ高かった。とはいえ、初めてロタウイルスに対抗する武器が手に入ったのだ。多くの人々がその喜びをかみしめた。

ところが思いがけない大問題が発生した。1999年、ワクチン接種後2週間以内に、数人の乳児に深刻な合併症が起こった。望遠鏡を縮めるときのように、腸のある部分が折りたたまれて腸が閉塞してしまう「腸重積症」と呼ばれる病気になったのだ。これは耐え難い痛みがあり、ただちに空気が液体を使って浣腸をするか、外科的な処置をする必要がある。まれに腸に穴が開き、死亡することもある。ロタシールドによる結果を監視していたCDCは、予防接種の即刻中止を命じた。発売まで15年の歳月と数億ドルを要したワクチンは、失敗を宣告されたのだ。

CDCは当初、ワクチン接種を受けた2500人に1人に腸重積症が起こると見積もった。これは受け入れがたい数字だ。その後の研究では、発生頻度は1万1000例に1件程度という結果が出た。さらに別の研究で、NIHのシモンセン（Lone Simonsen）がリスクと接種時期の関連を突き止めた。生後3カ月末満の乳児は、それよりも年長の子どもたちに比べて危険が少ないことがわかった。月齢の低い乳児のみワクチン接種を行えば、腸重積症が起こる確率は3万人に1人程度におちつくと考えられた。

このデータから新たな問題が生じた。米国ではロタウイルスに感染した子どもは入院することが多いが、命を落と



生ワクチンの被験者 大規模臨床試験の被験者アンドリューちゃん。この試験でロタテックワクチンの安全性と有効性が評価された。

すことはめったにない。こうした国で、このリスクは容認できるものだろうか？ 子どもの200人に1人がロタウイルスによって死亡する途上国でならば悪くない数字ではないか？ ワクチンによる副作用が生じた子ども1人につき、150人の命が救われる計算になるのだとしたら、このようなリスクは正当化されるのではないか？

実際、このような統計学的結果が出ている以上、毎年50万人の命を救えたかもしれないのにワクチン接種を中止したことは、倫理に反することではなかったのか。あるいは、リスク・ベネフィット分析の結果がどうあれ、米国で使用中止になっているワクチンを途上国で販売するということこそ、倫理に反することではないのか。

CDCとWHOは途上国の政策立案者を呼んで会議を開いた。激論がかわされたが、結局、科学は政治に屈服した。インドの高官がこう発言した。「このワクチンでわが国の10万人の子どもの命が救われることはわかっている。しかし、腸閉塞が1例でも報告された

ら、米国で使用中止になったワクチンを、わが国で使うことを許可した私に非難が集中する」。

もう一度、新たなる出発

ワクチン接種と腸重積症の関連についての研究は続けられた。自然にロタウイルスに感染した子どもが、他の子どもよりも腸重積症を起こしやすいということはない。だとしたら、なぜワクチンの場合だけリスクが上がるのか。そこで、問題はすべての経口生ロタウイルスワクチンに共通するものではなく、アカゲザルのウイルスの系統を使っていることにあるのではないかと考えられ始めた。

腸重積症の問題はきっと克服できる。それに賭けて、ワクチンメーカー2社が再びロタウイルスのワクチン開発に取り組むことにした。グラクソ・smithkline社は、中断していた自社プログラムをもう一度掘り起こし、弱毒化された1種類のヒトの株にすべて由来する新しいワクチンに焦点を絞って開発を進めることにした。自然のロタ

ウイルス感染では腸重積症が見られないため、このワクチンでも合併症のリスクが増えることはないだろうと考えられた。さらに同社は、自然状態では腸重積がめったに見られない生後6～13週の乳児を臨床試験の対象とした。

そのころメルクは、5種類のヒト・ウシ遺伝子分節組み換え体から作ったワクチンを開発した。これら5種類をあわせるとロタウイルスの主要な株をターゲットにできる。ウシの株はアカゲザルの株とは異なり；ヒトの腸管で

はあまり増殖しないことがわかつていた。またアカゲザルのワクチンを接種されたあと、多くの子どもに微熱が生じるが、それもウシの株では防げる。さらにメルクは、臨床試験の対象を6～12週の乳児に限定した。

どちらの会社も、臨床試験の実施計画についてFDAと協議した。FDAは次世代のロタウイルスワクチンはロタシールドより安全であることが保証されなければならないと考え、臨床試験の規模を十分に大きくして、ワクチン

に関連すると思われるリスクは、どんなにささやかなものでも網にひっかかるようにしたいと主張した。初期ターゲットとして、1試験に6万人の参加者という数字が設定された。これは、認可の制度ができて以来、ワクチンの安全試験としては最も大規模で最も金のかかる試験となった。臨床試験は高くつくだけではなく、リスクも大きかった。どちらのワクチンでも、予防接種を受けた赤ん坊の腸重積の発生率が、予防接種を受けない赤ん坊の

日本の子どもにもロタウイルスワクチンの恩恵を

本文の著者グラースが紹介しているように、ロタウイルスとの戦いは30年余りにわたる絶え間のない挫折、失敗、成功などの繰り返しであり、驚きにあふれるものだった。2つの有力なワクチン「ロタリックス」と「ロタテック」が完成し、今後5年間が戦いの最も重要な局面になることは疑いない。

若く希望に燃えていたグラースと夫人のストール(Barbara Stoll)がバングラデシュから米国に戻ったちょうどそのときに、同じように若く希望に燃えていた私と妻も米国に向かい、NIHのキャピキアンのもとでグラースとともにロタウイルスとの戦いに参加した。当時、私の隣の実験台では後にロタシールドと呼ばれる、運命のワクチンが作られていた。先行するRITワクチンの画期的な成功を前にして、後を追うロタウイルスワクチンに果たして活躍の場があるのかと真剣に議論した。

しかし、1回の接種で感染を防御するという目標が到達不可能で非現実的なものであることはすぐに明らかになった。ロタウイルスの病後免疫に関する画期的な論文を出したのは、ロタウイルスの発見者であるビショップの研究室だ。それは生まれてから2週間以内にロタウイルスに自然感染すると（たとえ症状のない感染であっても）、その後にできる免疫のおかげで下痢症が重症になるのは防げるが、感染そのものは免れないというものだった。そう、ヒトは生涯に何度もロタウイルスに感染するのだ。しかし症状が最も重くなるのは最初の感染であり、それが生後6ヶ月から2歳の間に起こったときだ。何年も後になって私たちは大人の下痢症の1割はロタウイルスによることを発見したし、最近は高齢者のロタウイルス下痢症も問題になってきている。しかし、医療を考える上で最も重要なのは、乳幼児期の下痢症であることは確かだ。

ロタウイルスの研究は米国、オーストラリア、ヨーロッパだけ

で進んできたのではない。日本の研究者が貢献してきたところも多く、ある面では世界をリードしてきたともいえる。ワクチンの開発に不可欠なのはヒトロタウイルスを培養細胞で増やすことだが、これを成功させたのは日本人研究者だ。このほか動物のロタウイルスが宿主の種の壁を乗り越えてヒトに感染する種間伝播を発見したり、血清型に対する免疫が発病の防止に重要なことを発見したのも日本人だ。人工的に変異させたウイルスRNAを細胞に導入してウイルス粒子を作らせる「リバースジエネティクス法」をロタウイルスで成功させたのもやはり日本人だ。日本の貢献は数えだせばきりがない。ワクチンにとって脅威となる血清型の変異や新しい血清型の出現に対する監視も国際的に協調して行っている。そもそもロタシールドの終焉につながる「ロタウイルス感染が腸重積症を起こすのではないか」という観察はかつて日本の若い女性の研修医が行ったものが最初で唯一のものだ（彼女は30年後に日本での腸重積症の発生頻度が米国の3～5倍あることを明らかにしている）。

このようにロタウイルスワクチンに対する日本の貢献は大きいが、日本の子どもたちがすぐにワクチンの恩恵を受けられるわけではない。グラースが同僚のホーに米国でのロタウイルス患者数を推定させたとき、私も日本での患者数の推定という同じ宿題をもらった。私の結論では、日本では小学校に入学するまでに、20～30人に1人がロタウイルス下痢症で入院している。小児科を受診する子は2人に1人だ。これは、米国やヨーロッパと変わらない数字だ（欧米では最近ワクチンが認可された）。私は日本の子どもたちも、せめてワクチンを使おうと思ったときに使えるようにしてあげたいと思う。ワクチンがあってそれで病気から免れることができるのであれば、経済的に見合うかどうかという以前に、それは子どもの権利だと思っている。（中込治）

率よりも高いという結果が出れば、これまでの努力は水の泡だ。開発者たちは固唾をのんで結果を見守った。

腸重積症による大失敗から6年、ようやく今、ロタウイルスとの戦いに勝つ見込みが出来始めている。メルクもグラクソ・スミスクラインも臨床試験を完了し、どちらも結果は良好だ。ロタウイルスによる重い下痢症の予防効果は85~98%。そして、予防接種を受けた子どもの腸重積症の発症率は、予防接種を受けない子どもよりも高くはないことがわかった。

グラクソ・スミスクラインのワクチン「ロタリックス」はおもにラテンアメリカで試験された。2004年以来、20カ国以上がその販売を承認、この3月に欧州連合(EU)も認可し、米国は現在検討中だ。一方メルクは米国市場をまずターゲットにし、同社のワクチン「ロタテック」の安全性を米国で証明してからほかの国に枠を広げようとしている。メルクは米国とメキシコでワクチンの承認を受け、今年中にヨーロッパでも認可が下りる予定だ。これをきっかけに他の多くの国へも導入されしていくだろう。

途上国のワクチンメーカーもロタウイルスに興味を示している。ポリオワクチンと同様に、ロタウイルスのワクチンは高度なバイオテクノロジーを使わなくても、伝統的な組織培養法で作ることができるので、小さな会社でも着手できる。今日、インドや中国、インドネシア、ブラジルの10社を超えるメーカーが、ロタウイルスの経口生ワクチンの研究をしており、中国のある会社の製品にはすでに販売許可が下りている。

これからの課題

新しいワクチンへの期待から、ロタウイルス撲滅の日も近いという希望がわいている。だが、まだ課題は残って

いる。まず、途上国の政策立案者の多くが、ロタウイルスに関する知識をもっていないため、このウイルスが引き起こす恐ろしい結果を理解していない。CDCのブレジー(Joseph Bresee)とパラシャー(Umesh D. Parashar)は、WHOとPATH(保健分野における適正技術移転プログラム)との協力によって40カ国以上で発生動向調査活動を行っている。彼らは最近、ワクチンの導入を検討する政策決定者に必要なデータを提供し始めたばかりだ。

加えて、非常に貧しい地域でも経口生ワクチンが安全で効果的であるという確認はまだできていない。価格の問題もある。2つのワクチン開発にはそれぞれ数億ドルが費やされてきたが、ワクチンの価格を毎年世界で生まれる1億3500万人の子どもたち全員に供給できる程度に抑えなければならない。

しかし、はずみがつきつつある。途上国の子どもたちに下痢を引き起こし、子どもの主要な死因となっているこの

ウイルスが、ワクチンという費用対効果が最も高い公衆衛生対策によって10年以内に根絶されることを多くの人々が待ち望んでいる。病気の撲滅を目指している国際的な組織からの支援を得ることにより、ロタウイルスは近いうちに、ワクチンによってほとんど姿を消したポリオや天然痘、そしてジフテリアなどの病原体の仲間入りすることだろう。ロタウイルスは長い間、名前すら知られていなかった。疫学者たちは再びこのウイルスに誰も関心を示さないようにすることを望んでいる。名前が忘れ去られてしまうことこそ、このワクチンの威力の真の証明になるのだ。

(翻訳協力:古川奈々子)

監修 中込治(なかごみ・おさむ)

長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染免疫学講座教授。専門は感染症の分子疫学で、ロタウイルス研究の第一人者。著者のグラースとは20年来の友人で、本文中に登場する研究者の全員とも友人である。

著者 Roger I. Glass

米国立衛生研究所(NIH)フォーガティーセンターのディレクター。今年の4月中旬まで米疾病対策センター(CDC)のウイルス性胃腸炎室長だった。また、エモリー大学の小児医学と国際保健学の客員教授を務めている。疫学の第一人者で、疾病予防におけるワクチンの重要性を説く彼は、世界保健機関(WHO)と「ワクチンと予防接種のための世界同盟」、「保健分野における適正技術移転プログラム(PATH)」に助言を与えている。1998年には、ロタウイルスワクチンに関する業績により「子どもワクチン構想」からパストール賞を授与された。著者はこの記事への図の作成を快く手伝ってくれたハーバード大学医学部のドーミツァー(Philip R. Dormitzer)に感謝している。

原題名

New Hope for Defeating Rotavirus (SCIENTIFIC AMERICAN April 2006)

もっと知るには…

GLOBAL ILLNESS AND DEATHS CAUSED BY ROTAVIRUS DISEASE IN CHILDREN. U. D. Parashar et al. in *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 9, No. 5, pages 565–572; May 2003.
THE FUTURE OF ROTAVIRUS VACCINES: A MAJOR SETBACK LEADS TO NEW OPPORTUNITIES. Viewpoint. R. Glass et al. in *Lancet*, Vol. 363, Issue 9420, pages 1547–1550; May 2004.

SAFETY AND EFFICACY OF AN ATTENUATED VACCINE AGAINST SEVERE ROTAVIRUS GASTROENTERITIS. G. Ruiz-Palacios et al. in *New England Journal of Medicine*, Vol. 354, pages 11–22; January 5, 2006.

SAFETY AND EFFICACY OF A PENTAVALENT HUMAN-BOVINE (WC₃) REASSORTANT ROTAVIRUS VACCINE. T. Vesikari et al. in *New England Journal of Medicine*, Vol. 354, pages 23–32; January 5, 2006.